经皮迷走神经刺激对抑制控制的调节机制*

王榕[1] 陈小异[1] 杜雪[1] 蒋军[2]

([1]重庆师范大学教育科学学院，重庆 401331)

([2]陆军军医大学医学心理系基础心理学教研室，重庆 400038)

摘 要 近年众多研究表明，经皮迷走神经刺激(tVNS)作为一种新型、非侵入式的神经调控技术对个体的抑制控制功能具有积极的调节作用。已有研究发现，tVNS 对抑制控制的调节作用可能是通过调控蓝斑核—去甲肾上腺素系统(LC-NE)的活动和神经递质 GABA 的浓度来实现的。然而，目前对tVNS调控抑制控制的神经机制仍存在诸多尚未明确的问题。未来研究在进一步优化 tVNS 的刺激参数后，可以从 tVNS 对抑制控制能力受损群体的调控作用及机制、如何实现和增强 tVNS 长期积极效应等方面进行深入探索。

关键词 经皮迷走神经刺激，抑制控制，LC-NE 系统，GABA，生物标记物

1 引言

迷走神经是第十对脑神经，作为副交感神经系统的重要组成部分，其主要功能是在大脑和身体各脏器间传导信息以维持体内环境的平衡与稳定(Butt et al., 2020)。鉴于迷走神经对个体的身心健康具有十分重要的调节作用，从 20 世纪 80 年代中期开始，植入式迷走神经刺激技术(Invasive vagus nerve stimulation，iVNS)被广泛应用于癫痫、抑郁、原发性头痛等多种疾病的治疗和干预中，并取得了良好的效果(Aaronson et al., 2017; Henssen et al., 2019; Toffa et al., 2020)。然而，由于 iVNS 需要进行有创性手术以在患者体内植入治疗设备，这不仅导致手术费用高昂，而且还往往伴有副作用，在一定程度上限制了iVNS的大规模应用(Ellrich, 2019)。因此，2000 年 Ventureya 提出了经皮迷走神经刺激技术(Transcutaneous vagus nerve stimulation，tVNS)，它是一种新型的、安全的、无创性的大脑神经刺激调控技术(Ventureyra, 2000)，其基本工作原理是对人体外耳中的迷走神经分支施予间歇性脉冲电刺激，让电信号经由迷走神经通路无创地传入大脑以诱发大脑皮层活动和相关神经生化标记物的改变，从而实现神经调控的作用(Badran et al., 2018; Borges et al., 2020)。已有研究发现，与iVNS 相比，tVNS 不仅与其所激活的神经通路相同(Assenza et al., 2017)，而且它具有操作更简捷、更经济实用、更安全可靠等优点(Redgrave et al., 2018)。 近年来，tVNS 除了被广泛

收稿日期：2021-10-13

* 教育部人文社科青年基金项目 (19YJC190006)。

通信作者：蒋军，E-mail：jun.qq.jiang@gmail.com

应用于调控神经、免疫和内分泌等系统以干预各类身心疾病之外，它也被应用于调控诸如抑制控制(Inhibitory control)等认知功能(Yap et al., 2020)。

众多研究发现，tVNS 对个体的抑制功能具有积极的调节作用(Beste et al., 2016; Fischer et al., 2018; Keute et al., 2020)。抑制控制作为执行功能的核心成分之一，它的主要功能是抑制与预期目标无关的内外源刺激以帮助个体在面对复杂多变的环境挑战时做出适应性的变化(Diamond, 2013)。神经影像学证据显示，抑制控制功能与背外侧前额皮层(Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、前扣带回皮层(Anterior cingulate cortex, ACC) 、后扣带回皮层(Posterior cingulate cortex, PCC)、左前脑岛(Left anterior insula)和蓝斑核(Locus coeruleus, LC)等脑区的激活有关(Dores et al., 2017; Hung et al., 2018; Tomassini et al., 2021)。实验室通常采用 Flanker、Stroop、Simon、Go/No-go 和 Stop-signal 任务来研究个体的抑制控制能力及机制，前三种任务需要被试抑制与任务无关信息的干扰以顺利完成目标任务，即认知抑制；而后两种任务需要被试进行反应抑制，即被试根据任务要求不作出反应或抑制已发起的反应倾向，即反应抑制(Diamond, 2013)。但值得注意的是，近年来也有不少研究者将双选择 Oddball 任务应用于抑制控制的研究中(Ventura-Bort et al., 2018; Warren et al., 2020)。与传统的仅对小概率出现的偏差刺激进行反应的单选择 Oddball 任务不同，在双选择 Oddball 范式中被试需要对大概率出现的标准刺激和小概率出现的偏差刺激进行二择一反应。由于两类刺激出现的概率不同，被试需要抑制对占优势的标准刺激的习惯化反应倾向(袁加锦 等, 2017)。因此，双选择 Oddball 范式所诱发的行为指标以及事件相关电位 N2、P3 成分的变化能够较好的反应个体抑制控制能力的改变(Wang & Dai, 2020; Zhao et al., 2018)。

探究 tVNS 对抑制控制的调控不但有助于我们更加全面和深入地了解 tVNS 调控抑制控制的神经机制，而且对抑制功能受损或衰退的人群，tVNS 也是一项颇具潜力的恢复或提升抑制控制功能的干预手段。因此，本文首先在总结综述 tVNS 调控抑制控制的行为和生理表现的基础上，进一步阐述了 tVNS 调控抑制控制的神经生化机制，并指出了已有研究中存在的问题，最后对未来的研究方向和如何解决已有研究的不足进行了探讨与展望。

2 tVNS 调控抑制控制的行为和生理表现

已有研究发现，tVNS 对抑制控制具有十分明显的调节效应。Beste 等人(2016)发现，与 tVNS 假刺激组被试相比，真刺激组被试在心理旋转 Go/No-go 任务的难度较高的 No-go 试次上表现出更低的虚报率。使用线索 Go/No-go 任务的研究发现，与假刺激组相比，在所有实验条件中 tVNS 都提高了被试完成任务时的正确率(Keute et al., 2020)。这些研究表明，

tVNS 使得真刺激组被试具有更好的反应抑制能力。Fischer 等人(2018)记录了被试在不同 tVNS 刺激类型（真刺激、假刺激）和不同刺激时间阶段（前、后）完成 Simon 任务时的心率、血压等生理与行为数据。结果显示，尽管真、假刺激组被试的心率、血压在刺激类型与时间上的变化均无显著差异，但真刺激条件下的被试具有更好的冲突适应表现，这表明 tVNS 增强了个体抑制无关信息干扰的能力进而促进了冲突解决。但值得注意的是，一项采用 Flanker 任务和空间 Stroop 任务的研究并没有发现 tVNS 对抑制控制影响的行为结果(Borges et al., 2020)。

上述研究结果不一致的原因可能在于以下两个方面：一是以往研究者仅对抑制控制的某一方面进行研究，并未对抑制功能的不同子类型进行细致、系统的考察，而抑制控制包括认知抑制和反应抑制(Diamond, 2013)，tVNS 对抑制控制不同子功能的影响和调控可能存在差异。另一方面，由于行为指标的灵敏度有限，tVNS 对抑制控制的调节效应可能在行为上表现较弱，因为采用对调节效应更为灵敏的事件相关电位(Event-related potentials, ERP)手段的一些研究精准地捕捉到了 tVNS 对抑制控制的调节效应。例如，Pihlaja 等人(2020)采用 Go/No-go 任务考察健康被试在 tVNS 条件下脑电生理活动的变化。结果显示，与假刺激组相比，tVNS 真刺激组被试在 No-go 试次上的 N2 波幅更小。另一项以 Simon 为实验任务考察 tVNS 对抑制控制调控作用的研究也发现，与假刺激组相比，tVNS 降低了不一致（冲突）试次中 N2 的波幅(Fischer et al., 2018)，这些采用 ERP 技术的研究为 tVNS 增强个体抑制控制能力提供了直接的证据。

3 tVNS 调控抑制控制的神经与生化机制

目前，对于 tVNS 如何调控抑制控制形成了两种观点：一种认为 tVNS 调节了蓝斑核—去甲肾上腺素系统(Locus coeruleus-norepinephrine, LC-NE)，而 LC-NE 系统的活动直接调控着个体在抑制控制任务中的表现(Tomassini et al., 2021)；另一种则认为，tVNS 促进了神经递质 g-氨基丁酸(g-Aminobutyric Acid, GABA)的释放，而 GABA 的浓度变化对个体的抑制功能有着重要的调控作用(Beste et al., 2016)。

3.1 LC-NE 系统介导的 tVNS 对抑制控制的调节

脑成像研究发现，LC-NE 系统的活动可以调控前额叶区域抑制控制网络中各节点之间的功能性连接，进而影响个体的抑制控制能力(O'Callaghan et al., 2021; Passamonti et al., 2018; Tomassini et al., 2021)。此外，脑成像研究也发现 tVNS 激活了大脑 LC 区域的活动(Sclocco et al., 2020)。因此，tVNS 对抑制控制的调控可能是由于 tVNS 激活了脑内作为 NE 主要提供

者的 LC，促进了 NE 的释放(George & Aston-Jones, 2010; Sellaro et al., 2015)，进而调控抑制控制能力(Beste et al., 2016; Fischer et al., 2018)。已有研究表明，与治疗前相比，注意缺陷多动障碍(Attention-deficit/ hyperactivity disorder, ADHD)成年患者在接受哌醋甲酯（能够促进 NE 释放）的药物治疗后，在 Stop-signal 任务中的停止信号反应时(Stop-signal reaction times , SSRT)显著降低(Aron et al., 2003)。O’Callaghan 等人(2021)研究发现，使用恢复 NE 水平的药物—托莫西汀的治疗后，LC 完整性较低的帕金森患者在完成 Stop-signal 任务时的 SSRT 明显减少，其行为表现得到了明显的改善。Tomassini 等人(2021)研究采用磁化传递磁共振成像(Magnetization transfer magnetic resonance imaging)发现，LC 的完整性与老年人更好的抑制控制表现密切相关。上述研究表明，个体的抑制控制能力受 LC-NE 系统活动的直接调控。此外，在 iVNS 对抑制控制功能调控作用的相关研究中发现，iVNS 组被试与控制组被试在 SSRT 和 Stop-P3 波幅上存在显著差异(Schevernels et al., 2016)，而事件相关电位 P3 成分的变化可以作为评估 LC-NE 系统活动的间接指标(Pineda et al., 1989; Warren et al., 2020)，这也支持了 LC-NE 系统在抑制控制加工过程中发挥着重要作用的观点。

目前，评估 tVNS 对 LC-NE 系统活动调控能力的方法有两种：一种是在人体内植入探测设备的直接测量方法，但这种方法对被试的身体可能会造成疼痛或损伤；另一种是通过观测 LC-NE 系统活动的生物标记物—瞳孔大小、唾液α淀粉酶和事件相关电位 P300 来间接测量 tVNS 的调控效应(Burger et al., 2020; Farmer et al., 2021)。

3.1.1 瞳孔大小变化

已有研究首先在动物实验中发现了瞳孔大小与 LC-NE 系统之间的联系(Rajkowski et al., 1994)，随后 Murphy 等人(2014)通过脑成像和瞳孔测量技术探究了人类被试瞳孔大小与 LC 活动的关系。与动物实验结果一致，人类瞳孔直径的变化与大脑 LC 区域的激活有关。这些结果表明，瞳孔大小的变化不仅可以体现认知处理过程的差异，还可以间接地反映着 LC-NE 系统的活动(Montefinese et al., 2018)。因此，瞳孔大小的变化可以作为一种外显、可观察的指标应用于 tVNS 的研究中，即通过观测瞳孔大小的改变来间接评估 tVNS 对 LC-NE 系统的影响。Capone 等人(2021)探究了不同照明条件和刺激强度下 tVNS 对瞳孔大小的调节作用，实验结果显示，与基线水平和对照刺激相比，在光照强度为 0.4Lux，刺激强度为 2mA 时诱发了被试的瞳孔扩张。另一项研究也发现 tVNS 可以影响被试瞳孔大小的变化，主要表现为与假刺激相比，tVNS 引发了被试静息状态下的瞳孔扩张，在刺激开始后 4.25 秒瞳孔扩张达到峰值(Sharon et al., 2021)。然而在一些研究中，未能发现 tVNS 对瞳孔大小的影响。Borges 等人(2021)采用 Flanker 任务检验了 tVNS 的认知效应，并以瞳孔大小作为 LC-NE 系

统活性的探测指标。结果显示，tVNS 对被试瞳孔大小的变化没有影响。类似地，在一项探究 tVNS 对面孔情绪识别眼动追踪任务是否引起瞳孔大小变化的研究中，健康大学生被试随机接受 tVNS（真刺激）或伪刺激，结果发现，tVNS 条件下静息态瞳孔大小与伪刺激组相比不存在显著差异(Zhu et al., 2021)。

上述研究结果存在差异的原因可能与 tVNS 刺激模式的设置有关，例如，Sharon 等人(2021)研究中采用短 tVNS 刺激模式（3.4 秒），而其他研究则采用开 30s/关 30s、持续刺激等模式。这说明，tVNS 参数的设定可能会对瞳孔大小变化产生影响，短时的经皮迷走神经刺激或许更容易诱发个体的瞳孔扩张。此外，瞳孔大小变化已被证明与多种神经调节系统（如：LC-NE 系统、胆碱能系统等）存在关联(Larsen & Waters, 2018)。因此，未来研究需要对不同刺激模式的 tVNS 开展对比研究，同时采用更先进的技术以辨析 LC-NE 系统在瞳孔大小改变过程中所起的独立性作用。

3.1.2 唾液α淀粉酶

唾液α淀粉酶(Salivary alpha amylase, sAA)是一种由唾液腺所分泌的消化酶，能够反映自主神经系统功能的变化(Nater & Rohleder, 2009)。以往的研究已经证实并且使用 sAA 作为 NE 水平变化的观测指标(Chatterton et al., 1996; Nielsen et al., 2013)。有研究者考察了 tVNS 对健康大学生反应冲突的影响，采集了被试在真、假 tVNS 条件下执行 Simon 任务前、后的唾液。通过对 sAA 浓度分析发现，在 tVNS 条件下，被试唾液中α淀粉酶含量较基线水平有明显增加，而在假刺激组中未发现 sAA 浓度的显著变化(Fischer et al., 2018)。另外一项采用双选择 Oddball 任务探究 tVNS 对 LC-NE 系统影响的研究，也得到了相似的结果(Ventura-Bort et al., 2018)。

以上研究结果表明，sAA 或许是一种可靠的靶向性指标，可以通过追踪其水平的变化量来评估 LC-NE 系统的活性。但上述研究还存在一定的局限性，如：研究中所发现的 tVNS 对 sAA 浓度的影响，仅仅是基于与基线水平比较而得到的结果，但与假刺激条件相比，tVNS 对 sAA 的作用尚未得到直接证实。所以需要谨慎对待相关研究结论，并在未来对其进行更为深入的探究。

3.1.3 事件相关电位 P300

事件相关电位 P300 成分是潜伏期在 300 ms 左右的特殊诱发电位，它包括 P3a 与 P3b 两种亚成分，两者均与抑制控制功能紧密相关(Nguyen et al., 2016; Waller et al., 2021)。药理学研究发现，可乐定（一种调节 NE 水平的药物）能够对被试的 P300 波幅产生影响(Brown et al., 2016)，这说明 LC-NE 神经调节系统的活动可引起 P300 成分相应的变化。基于以往研究

结果，研究者们开始尝试使用P300作为tVNS调控LC-NE系统的脑电指标，并进行了相关研究。Ventura-Bort等人(2018)采用双选择视觉Oddball任务探究了tVNS与LC-NE系统的关系，并以P300电位作为神经电生理变化的评测指标，结果显示，与伪刺激条件相比，虽然两组被试P3a波幅的差异不显著，但tVNS组被试在容易任务条件下（无需对实验材料进行心理旋转）的P3b波幅显著增高。此外，也有研究观测了tVNS对P3b成分波幅的影响。Warren等人(2020)观察了健康被试在执行双选择视觉贝叶斯Oddball任务时的P3b波幅的变化。结果发现，tVNS对被试的P3b波幅具有增强作用。但Pihlaja等人(2020)采用ERP技术和Go/No-go任务考察了tVNS对健康大学生认知控制影响的研究中并没有发现真、伪条件下P3b的波幅存在显著差异。这种不一致可能与tVNS刺激参数的设定有关，也有可能是由于tVNS对不同认知加工机制有不同的作用所致。研究者们普遍认为个体对信息的加工包括：自上而下和自下而上两种加工方式，而P3a主要与自下而上的注意加工机制有关，P3b则主要反映了自上而下的记忆加工机制(Bachiller et al., 2015; Polich, 2007)。已有大多数研究支持tVNS对P3b成分的积极作用，我们推测tVNS可能主要影响抑制控制的主动控制过程。未来研究可以从双重认知控制角度出发，评估tVNS对主动控制（与自上而下认知处理有关）和被动控制（与自下而上认知处理有关）的影响，以进一步阐释tVNS与抑制控制以及事件相关电位P300成分的关系。

综上所述，虽然已有研究提供了tVNS调节LC-NE系统的证据，但研究结果还存在不一致，这种结果间的差异可能来自于两个方面：首先，研究结果的不一致可能与研究中所采用测评抑制控制的实验任务类型和难度有关，不同实验范式所评估的抑制控制的子类型不同，对LC-NE系统的影响也相应地存在着差异。例如，Beste等人(2016)研究表明，tVNS对返回抑制(Backward inhibition, BI)没有影响，但对高工作记忆载荷下的反应抑制影响显著。其次，tVNS设备和刺激参数的不同也可能会对研究结果产生重要影响，如：tVNS刺激的位置、电流强度、刺激频率、脉冲宽度和占空比等(Farmer et al., 2021)。未来研究需要探究不同刺激模式的tVNS对个体生理、行为及电生理活动的影响，进一步寻找tVNS与LC-NE关系的有效生化标记物，为探究tVNS调控抑制控制的内在机制提供有力支持。

3.2 GABA介导的tVNS对抑制控制的调节

已有研究发现，迷走神经网络不仅与LC-NE系统有关也与神经递质GABA有关，并且两者对大脑皮质兴奋性和神经可塑性的重要影响已被相关研究所证实(Colzato & Beste, 2020; Ziemann et al., 2015)。有研究采用磁共振频谱（Magnetic resonance spectroscopy, MRS）检测方法探究了GABA能(GABAergic)与抑制控制的关系。结果显示，GABA水平较低的老年

被试在 Stop-signal 任务中的 SSRT 更长(Hermans et al., 2018)。Murley 等人(2020)研究发现，个体的 SSRT 随着被试额下回 GABA 水平的提高而减少。这些研究表明 GABA 作为一种增强大脑皮质抑制控制功能的抑制性神经递质，其水平的高低直接影响着个体抑制功能的表现。Di Lazzaro 等人(2004)采用 iVNS 对癫痫患者进行了六个月的临床干预后发现，iVNS 不仅降低了患者癫痫发作的频率，对 GABA 介导的神经抑制功能也具有调节作用，即提高了患者短时间间隔皮质内抑制(Short-interval intracortical inhibition，SICI)，而 SICI 是追踪运动皮层 GABA-A 受体抑制性环路活动的有效指标 (Ziemann et al., 2015)。一些实证研究也揭示了 tVNS 对 GABA 存在潜在或直接的正向促进作用。比如，Capone 等人（2015）采用经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)评估了 tVNS 对个体大脑皮质兴奋性的影响。结果发现，tVNS 可以诱发被试大脑右侧运动皮质的抑制（tVNS 刺激位置位于左耳内耳屏）。具体表现为，与假刺激组相比，被试在 tVNS 条件下产生了更高的 SICI。此外，有研究发现，与 tVNS 伪刺激组相比，真刺激条件下被试在执行运动想象任务（高难度条件）的反应时显著缩短，这说明 tVNS 增强了被试的行动计划能力；通过抑制与目标无关的反应，促进了目标行为的发生以及行动计划的完成(Chen et al., 2021)。由于神经递质 GABA 的水平与个体对无关刺激干扰的抑制能力有关(Sumner et al., 2010)，因此，tVNS 或许通过提高大脑皮质 GABA 能系统的神经功能来调控抑制控制能力。

综上所述，虽然大多数研究结果支持 tVNS 经由调控 LC-NE 系统和神经递质 GABA 对抑制控制产生积极的调控作用，但有关其作用机制较为复杂，仍存在一些尚未完全明确的问题，有待进一步展开更为深入的探讨。

4 未来研究方向

4.1 进一步优化 tVNS 的参数设置

虽然已有研究对 tVNS 调控个体抑制控制的机制进行了初步的研究，但由于不同研究的实验任务、刺激模式、被试群体等信息的不同，导致研究结果存在不一致且结果间难以相互比较。未来的研究应注意规范 tVNS 的操作流程，并对刺激参数的设置进行系统研究。

第一，在 tVNS 刺激位置方面存在差异，有的研究将刺激电极设置于左耳耳甲部(Cymba conchae)(Keute et al., 2020; Keute et al., 2019)，有的研究刺激位置则位于左耳内耳屏(Inner tragus)(Capone et al., 2015; Pihlaja et al., 2020)。神经解剖学相关研究表明，虽然耳甲部和耳屏皆与人外耳中的迷走神经分支(Auricular branch of the vagus nerve, ABVN)相连，但耳屏受 45%的 ABVN 支配，而耳甲部则被 100%的 ABVN 所支配(Ellrich, 2019; Peuker &

Filler, 2002)。此外，Yakunina 等人(2017)对比了不同刺激位置的 tVNS 对脑干区域的激活，研究结果显示，与位于耳屏的电极相比，当电刺激作用于耳甲部时，tVNS 对 LC 区域的激活才具有统计学意义。以上研究结果提示，耳甲部可能是经皮迷走神经刺激更为理想的作用位置，未来研究需要进一步确认其最佳刺激靶点，为应用tVNS进行相关研究和干预提供有效的借鉴与参考。

第二，在 tVNS 刺激强度方面，有的研究采用低强度的 tVNS，如：0.5mA(Chen et al., 2021; Sellaro et al., 2015)；也有研究将刺激强度调至 3mA 或 8mA 并开展相关研究，没有被试出现不良反应，这也说明了较高强度的 tVNS 依然可以保持较好的安全性(Capone et al., 2015; Keute et al., 2019)。此外，tVNS 刺激强度不仅在数值设定上存在差异，在被试间也有所不同。有研究使用刺激强度恒定模式(Chen et al., 2021; Keute et al., 2019)，即参与实验的每位被试接受相同强度的刺激；而有的研究则采用灵活设置模式(Borges et al., 2020; Sharon et al., 2021)，在正式实验前对每位被试进行刺激强度的耐受性测试，基于被试安全的前提下，根据每位被试的耐受性，选择不同的刺激强度。由于用以测量抑制控制的不同实验任务可能在刺激强度以及敏感性上存在差异，如果刺激强度过低，没有达到被试反应的阈限值，则可能引发天花板效应。因此，未来研究需要在不同被试群体、不同实验任务中进一步探究 tVNS 最佳刺激强度设置的问题，以确保其安全性和有效性。

第三，在 tVNS 参数设置的其他方面，以往大多数研究采用脉冲宽度在 0.2ms~1ms，频率 20Hz 或 25Hz，占空比为开 30s/关 30s 的参数设置，但也有部分研究采用其他的参数设定模式(Yap et al., 2020)。S.Li 等人(2020)利用动物实验探究不同频率 tVNS 的抗抑郁作用，经过 28 天的干预后，与刺激频率为 5Hz 和 100Hz 的 tVNS 相比，20Hz 的 tVNS 对小鼠抑郁样行为的改善更为明显。也有研究采用 fMRI 技术分别考察了刺激频率为 2Hz、10Hz、25Hz 和 100Hz 的 tVNS 对健康被试大脑脑干的影响，结果显示，100Hz 的 tVNS 所诱发的 LC-NE 活动更为活跃(Sclocco et al., 2020)。由此提示，不同 tVNS 参数设置有可能对研究结果造成影响，未来研究者可以通过开展对比实验，以检验不同参数模式 tVNS 的效应。

综上所述，未来的研究应在保证被试安全的前提下，采用不同的参数设置进行对比研究；同时，研究者们还应尽可能详细地描述研究设计和程序，使研究报告的内容更加标准化和规范化，以便在不同研究间进行横向比较，这些都将有助于确定 tVNS 最佳的刺激模式。

4.2 开展 tVNS 对不同群体抑制控制的影响探究

目前，有关tVNS对抑制控制影响的研究更多关注的是健康人群，而对于抑制控制受损

或衰退群体的研究相对较少。已有研究表明，MDD 会损害个体的抑制控制功能(Hoffmann et al., 2019)，而 tVNS 作为一种无创、非药物的创新干预手段对 MDD 具有较好的效用(Kong et al., 2018)，但是有关其效果的评估大多集中于情感和躯体方面，鲜有研究关注 tVNS 对 MDD 认知症状的改善。如今，tVNS 已经成为了一种新型抗抑郁的临床干预技术，它补充了传统的行为和药物治疗方法，在缓解 MDD 认知症状上极具潜力。因此，探究 tVNS 对受损抑制功能的恢复作用具有较高的临床实践意义。

此外，不少研究发现，抑制控制水平与年龄相关，具体表现为随着个体年龄的增长，与抑制控制相关的任务表现逐渐下降(T. Li et al., 2020)。然而，目前尚未有研究直接考察 tVNS 对老年个体抑制控制功能的作用。因此，未来研究需关注 tVNS 对不同群体抑制功能的影响。

4.3 关注 tVNS 的长期积极效应

tVNS 不仅是一种科学的研究工具，还是一项颇具发展前景和应用价值的干预技术，探讨 tVNS 对抑制控制的长期积极效应在延缓认知衰老、促进认知发展以及神经和精神疾病干预等方面具有重要的临床价值。已有研究发现，LC-NE 系统和神经递质 GABA 对个体的神经活动具有增强作用(Lee et al., 2018)，但现有研究大多关注 tVNS 对抑制控制的短期作用，对其长期效应的研究较少，我们可以假设 tVNS 经由影响 LC-NE 系统的活动以及神经递质 GABA 的浓度来实现其长期效应(Colzato & Beste, 2020)。未来研究应重视 tVNS 对抑制功能长期积极作用的关注，并深入探究其影响因素以及如何保持或增强这种长期积极效应。

5 小结

tVNS 作为一种新型的大脑神经调节技术，对个体的抑制控制功能具有积极的影响。虽然大多数研究支持 tVNS 经由影响 LC-NE 系统的活动和神经递质 GABA 的浓度来实现其对抑制控制的调控作用，但由于 tVNS 的相关研究在刺激参数设置、实验任务、被试群体等方面存在差异，导致 tVNS 对抑制控制的调控机制还存在诸多尚未完全明确的问题。因此，未来研究需要开展对比研究以优化 tVNS 的刺激参数，进一步明确 tVNS 对抑制控制的调控效应及其作用机制，为 tVNS 基础研究与临床应用提供可靠的理论依据和数据支撑。

参考文献

袁加锦, 徐萌萌, 杨洁敏, 李红. (2017). 双选择 oddball 范式在行为抑制控制研究中的应用. *中国科学: 生命科学, 47*(10), 1065–1073.

Aaronson, S. T., Sears, P., Ruvuna, F., Bunker, M., Conway, C. R., Dougherty, D. D., . . . Zajecka, J. M. (2017). A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: Comparison of response, remission, and suicidality. *The American Journal of Psychiatry, 174*(7), 640–648.

Aron, A. R., Dowson, J. H., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 54*(12), 1465–1468.

Assenza, G., Campana, C., Colicchio, G., Tombini, M., Assenza, F., Di Pino, G., & Di Lazzaro, V. (2017). Transcutaneous and invasive vagal nerve stimulations engage the same neural pathways: In-vivo human evidence. *Brain Stimulation, 10*(4), 853–854.

Bachiller, A., Romero, S., Molina, V., Alonso, J. F., Mañanas, M. A., Poza, J., & Hornero, R. (2015). Auditory P3a and P3b neural generators in schizophrenia: An adaptive sLORETA P300 localization approach. *Schizophrenia Research, 169*(1-3), 318–325.

Badran, B. W., Dowdle, L. T., Mithoefer, O. J., LaBate, N. T., Coatsworth, J., Brown, J. C., . . . George, M. S. (2018). Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimulation, 11*(3), 492–500.

Beste, C., Steenbergen, L., Sellaro, R., Grigoriadou, S., Zhang, R., Chmielewski, W., . . . Colzato, L. (2016). Effects of concomitant stimulation of the GABAergic and norepinephrine system on inhibitory control - a study using transcutaneous vagus nerve stimulation. *Brain Stimulation, 9*(6), 811–818.

Borges, U., Knops, L., Laborde, S., Klatt, S., & Raab, M. (2020). Transcutaneous vagus nerve stimulation may enhance only specific aspects of the core executive functions. A randomized crossover trial. *Frontiers in Neuroscience, 14*, 523.

Borges, U., Pfannenstiel, M., Tsukahara, J., Laborde, S., Klatt, S., & Raab, M. (2021). Transcutaneous vagus nerve stimulation via tragus or cymba conchae: Are its psychophysiological effects dependent on the stimulation area? *International Journal of Psychophysiology, 161*, 64–75.

Brown, S. B. R. E., Slagter, H. A., van Noorden, M. S., Giltay, E. J., van der Wee, N. J. A., & Nieuwenhuis, S. (2016). Effects of clonidine and scopolamine on multiple target detection in rapid serial visual presentation. *Psychopharmacology, 233*(2), 341–350.

Burger, A. M., D'Agostini, M., Verkuil, B., & Van Diest, I. (2020). Moving beyond belief: A narrative review of potential biomarkers for transcutaneous vagus nerve stimulation. *Psychophysiology, 57*(6), e13571.

Butt, M. F., Albusoda, A., Farmer, A. D., & Aziz, Q. (2020). The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Anatomy, 236*(4), 588–611.

Capone, F., Assenza, G., Di Pino, G., Musumeci, G., Ranieri, F., Florio, L., . . . Di Lazzaro, V. (2015). The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. *Journal of Neural Transmission, 122*(5), 679–685.

Capone, F., Motolese, F., Di Zazzo, A., Antonini, M., Magliozzi, A., Rossi, M., . . . Di Lazzaro, V. (2021). The effects of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on pupil size. *Clinical Neurophysiology, 132*(8), 1859–1865.

Chatterton, R. T., Jr., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology, 16*(4), 433–448.

Chen, L., Zhang, J., Wang, Z., Zhang, X., Zhang, L., Xu, M., . . . Ming, D. (2021). Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on action planning: A behavioural and eeg study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 1–1.

Colzato, L., & Beste, C. (2020). A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects

of transcutaneous vagus nerve stimulation: Challenges and future directions. *Journal of Neurophysiology, 123*(5), 1739–1755.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Meglio, M., . . . Tonali, P. (2004). Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology, 62*(12), 2310–2312.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology, 64*, 135–168.

Dores, A. R., Barbosa, F., Carvalho, I. P., Almeida, I., Guerreiro, S., da Rocha, B. M., . . . Castro Caldas, A. (2017). An fMRI paradigm based on Williams inhibition test to study the neural substrates of attention and inhibitory control. *Neurological Sciences, 38*(12), 2145–2152.

Ellrich, J. (2019). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology, 36*(6), 437–442.

Farmer, A. D., Strzelczyk, A., Finisguerra, A., Gourine, A. V., Gharabaghi, A., Hasan, A., . . . Majid, A. (2021). International consensus based review and recommendations for minimum reporting standards in research on transcutaneous vagus nerve stimulation (version 2020). *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 409.

Fischer, R., Ventura-Bort, C., Hamm, A., & Weymar, M. (2018). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience, 18*(4), 680–693.

George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: Vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 301–316.

Henssen, D., Derks, B., van Doorn, M., Verhoogt, N., Van Cappellen van Walsum, A. M., Staats, P., & Vissers, K. (2019). Vagus nerve stimulation for primary headache disorders: An anatomical review to explain a clinical phenomenon. *Cephalalgia, 39*(9), 1180–1194.

Hermans, L., Leunissen, I., Pauwels, L., Cuypers, K., Peeters, R., Puts, N. A. J., . . . Swinnen, S. P. (2018). Brain GABA levels are associated with inhibitory control deficits in older adults. *The Journal of Neuroscience, 38*(36), 7844–7851.

Hoffmann, A., Ettinger, U., Montoro, C., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2019). Cerebral blood flow responses during prosaccade and antisaccade preparation in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 269*(7), 813–822.

Hung, Y., Gaillard, S. L., Yarmak, P., & Arsalidou, M. (2018). Dissociations of cognitive inhibition, response inhibition, and emotional interference: Voxelwise ALE meta-analyses of fMRI studies. *Human Brain Mapping, 39*(10), 4065–4082.

Keute, M., Barth, D., Liebrand, M., Heinze, H.-J., Kraemer, U., & Zaehle, T. (2020). Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on conflict-related behavioral performance and frontal midline theta activity. *Journal of Cognitive Enhancement, 4*(2), 121–130.

Keute, M., Boehrer, L., Ruhnau, P., Heinze, H. J., & Zaehle, T. (2019). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) and the dynamics of visual bistable perception. *Frontiers in Neuroscience, 13*, 227.

Kong, J., Fang, J., Park, J., Li, S., & Rong, P. (2018). Treating depression with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: State of the art and future perspectives. *Front Psychiatry, 9*, 20.

Larsen, R. S., & Waters, J. (2018). Neuromodulatory correlates of pupil dilation. *Frontiers in Neural Circuits, 12*, 21.

Lee, T. H., Greening, S. G., Ueno, T., Clewett, D., Ponzio, A., Sakaki, M., & Mather, M. (2018). Arousal increases neural gain via the locus coeruleus-norepinephrine system in younger adults but not in older adults. *Nature Human Behaviour, 2*(5), 356–366.

Li, S., Wang, Y., Gao, G., Guo, X., Zhang, Y., Zhang, Z., . . . Rong, P. (2020). Transcutaneous auricular vagus nerve

stimulation at 20 Hz improves depression-like behaviors and down-regulates the hyperactivity of HPA axis in chronic unpredictable mild stress model rats. *Frontiers in Neuroscience, 14*, 680.

Li, T., Wang, L., Huang, W., Zhen, Y., Zhong, C., Qu, Z., & Ding, Y. (2020). Onset time of inhibition of return is a promising index for assessing cognitive functions in older adults. *The Journals of Gerontology: Series B, 75*(4), 753–761.

Montefinese, M., Vinson, D., & Ambrosini, E. (2018). Recognition memory and featural similarity between concepts: The pupil's point of view. *Biological Psychology, 135*, 159–169.

Murley, A. G., Rouse, M. A., Jones, P. S., Ye, R., Hezemans, F. H., O'Callaghan, C., . . . Rowe, J. B. (2020). GABA and glutamate deficits from frontotemporal lobar degeneration are associated with disinhibition. *Brain : a Journal of Neurology, 143*(11), 3449–3462.

Murphy, P. R., O'Connell, R. G., O'Sullivan, M., Robertson, I. H., & Balsters, J. H. (2014). Pupil diameter covaries with bold activity in human locus coeruleus. *Human Brain Mapping, 35*(8), 4140–4154.

Nater, U. M., & Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology, 34*(4), 486–496.

Nguyen, A. T., Moyle, J. J., & Fox, A. M. (2016). N2 and P3 modulation during partial inhibition in a modified go/nogo task. *International Journal of Psychophysiology, 107*, 63–71.

Nielsen, S. E., Segal, S. K., Worden, I. V., Yim, I. S., & Cahill, L. (2013). Hormonal contraception use alters stress responses and emotional memory. *Biological Psychology, 92*(2), 257–266.

O'Callaghan, C., Hezemans, F. H., Ye, R., Rua, C., Jones, P. S., Murley, A. G., . . . Rowe, J. B. (2021). Locus coeruleus integrity and the effect of atomoxetine on response inhibition in Parkinson's disease. *Brain : a Journal of Neurology, 144*(8), 2513–2526.

Passamonti, L., Lansdall, C. J., & Rowe, J. B. (2018). The neuroanatomical and neurochemical basis of apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 22*, 14–20.

Peuker, E. T., & Filler, T. J. (2002). The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy, 15*(1), 35–37.

Pihlaja, M., Failla, L., Peräkylä, J., & Hartikainen, K. M. (2020). Reduced frontal Nogo-N2 with uncompromised response inhibition during transcutaneous vagus nerve stimulation-more efficient cognitive control? *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 561780.

Pineda, J. A., Foote, S. L., & Neville, H. J. (1989). Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *The Journal of Neuroscience, 9*(1), 81–93.

Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology, 118*(10), 2128–2148.

Rajkowski, J., Kubiak, P., & Aston-Jones, G. (1994). Locus coeruleus activity in monkey: Phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain research bulletin, 35*(5–6), 607–616.

Redgrave, J., Day, D., Leung, H., Laud, P. J., Ali, A., Lindert, R., & Majid, A. (2018). Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimulation, 11*(6), 1225–1238.

Schevernels, H., van Bochove, M. E., De Taeye, L., Bombeke, K., Vonck, K., Van Roost, D., . . . Boehler, C. N. (2016). The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. *Epilepsy & Behavior, 64*, 171–179.

Sclocco, R., Garcia, R. G., Kettner, N. W., Fisher, H. P., Isenburg, K., Makarovsky, M., . . . Napadow, V. (2020). Stimulus frequency modulates brainstem response to respiratory-gated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Brain Stimulation, 13*(4), 970–978.

Sellaro, R., van Leusden, J. W., Tona, K. D., Verkuil, B., Nieuwenhuis, S., & Colzato, L. S. (2015). Transcutaneous vagus nerve stimulation enhances slowing. *Journal of Cognitive Neuroscience, 27*(11), 2126–2132.

Sharon, O., Fahoum, F., & Nir, Y. (2021). Transcutaneous vagus nerve stimulation in humans induces pupil dilation and attenuates alpha oscillations. *The Journal of Neuroscience, 41*(2), 320–330.

Sumner, P., Edden, R. A., Bompas, A., Evans, C. J., & Singh, K. D. (2010). More GABA, less distraction: A neurochemical predictor of motor decision speed. *Nature Neuroscience, 13*(7), 825–827.

Toffa, D. H., Touma, L., El Meskine, T., Bouthillier, A., & Nguyen, D. K. (2020). Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure, 83*, 104–123.

Tomassini, A., Hezemans, F. H., Ye, R., Cam-CAN, Tsvetanov, K. A., Wolpe, N., & Rowe, J. B. (2021). Prefrontal cortical connectivity mediates locus coeruleus noradrenergic regulation of inhibitory control in older adults. *BioRxiv*, 2021.2006.2029.450427.

Ventura-Bort, C., Wirkner, J., Genheimer, H., Wendt, J., Hamm, A. O., & Weymar, M. (2018). Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) on the P300 and alpha-amylase level: A pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience, 12*, 202.

Ventureyra, E. C. G. (2000). Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. *Child's Nervous System, 16*(2), 101–102.

Waller, D. A., Hazeltine, E., & Wessel, J. R. (2021). Common neural processes during action-stopping and infrequent stimulus detection: The frontocentral P3 as an index of generic motor inhibition. *International Journal of Psychophysiology, 163*, 11–21.

Wang, J., & Dai, B. (2020). Event-related potentials in a two-choice oddball task of impaired behavioral inhibitory control among males with tendencies towards cybersex addiction. *Journal of Behavioral Addictions, 9*(3), 785–796.

Warren, C. V., Maraver, M. J., de Luca, A., & Kopp, B. (2020). The effect of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) on P3 event-related potentials during a Bayesian oddball task. *Brain Sciences, 10*(6), 404.

Yakunina, N., Kim, S. S., & Nam, E. C. (2017). Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI. *Neuromodulation : Journal of the International Neuromodulation Society, 20*(3), 290–300.

Yap, J. Y. Y., Keatch, C., Lambert, E., Woods, W., Stoddart, P. R., & Kameneva, T. (2020). Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: Challenges for translation to clinical practice. *Frontiers in Neuroscience, 14*, 284.

Zhao, X., Liu, X., & Maes, J. H. R. (2018). Male smokers' behavioral and brain responses to deviant cigarette-related stimuli in a Two-choice oddball paradigm. *Journal of Psychophysiology, 32*(4), 172–181.

Zhu, S., Zhang, X., Qing, Y., Zhang, Y., Yao, S., Kendrick, K., & Zhao, W. (2021). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation increases eye-gaze to salient facial features and oxytocin release. *Brain Stimulation, 14*(6), 1639.

Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical Neurophysiology, 126*(10), 1847–1868.

The regulatory mechanism of transcutaneous vagus nerve

stimulation on inhibition control

WANG Rong[1], CHEN Xiaoyi[1], DU Xue[1], JIANG Jun[2]

([1]College of Education Science, Chongqing Normal University, *Chongqing* 401331,*China*)

([2]Department of Basic Psychology, School of Psychology, Army Medical University, *Chongqing* 400038,*China*)

Abstract： In recent years, numerous studies have shown that transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS), as a new and non-invasive neuromodulation technique, has a positive regulatory effect on the inhibitory control function of individuals. Previous studies have found that the regulation of inhibitory control by tVNS may be achieved by regulating the activity of the locus coeruleus norepinephrine system (LC-NE) and the concentration of the neurotransmitter GABA. However, there are still many unresolved problems about the neural mechanism of tVNS regulation of inhibitory control. After further optimizing the stimulation parameters of tVNS, future research can further explore the regulatory effect and mechanism of tVNS on the population with impaired inhibitory control ability, and how to achieve and enhance the long-term positive effects of tVNS.

Key words: tVNS, inhibitory control, LC-NE， GABA, biomarkers